



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 539 806 A1**

⑫

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: **92117675.6**

⑮ Int. Cl.<sup>5</sup>: **C07D 285/16, A61K 31/54**

⑯ Anmeldetag: **16.10.92**

⑭ Priorität: **23.10.91 DE 4134893**

⑮ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**05.05.93 Patentblatt 93/18**

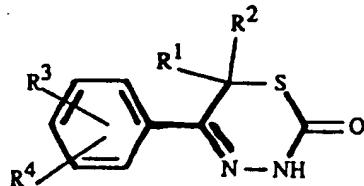
⑯ Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE**

⑰ Anmelder: **MERCK PATENT GESELLSCHAFT  
MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG  
Frankfurter Strasse 250  
W-6100 Darmstadt(DE)**

⑱ Erfinder: **Jonas, Rochus, Dr.  
Stormstrasse 7  
W-6100 Darmstadt(DE)  
Erfinder: Klockow, Michael  
Steinackerstrasse 12  
W-6101 Roseldorf(DE)  
Erfinder: Leibrock, Joachim, Dr.  
Rolandhöhstrasse 14  
W-6102 Pfungstadt(DE)  
Erfinder: Schliep, Hans-Jochen, Dr.  
Weingartenstrasse 16  
W-6109 Mühlthal-Traisa(DE)  
Erfinder: Seyfried, Christoph, Dr.  
Mathildenstrasse 6  
W-6104 Seeheim-Jugenheim(DE)  
Erfinder: Wolf, Michael, Dr.  
Nussbaumallee 59  
W-6100 Darmstadt(DE)**

⑲ **Thiadiazinone und sie enthaltende Arzneimittel, insbesondere mit Positiv-Inotroper und vasodilatierender Wirksamkeit.**

⑳ **Thiadiazinone der Formel I**

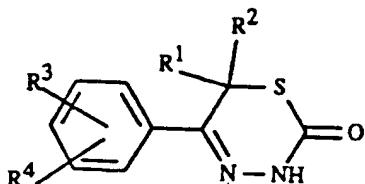


I

worin R<sub>4</sub> Chlor- oder Fluoralkoxy bedeutet zeigen positiv inotrope Wirkungen, wirken antiasthmatisch, und eignen sich zur Bekämpfung von kardiovaskulären Erkrankungen.

EP 0 539 806 A1

Die Erfindung betrifft neue Thiadiazinonderivate der Formel I



I

worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder A,

R<sup>3</sup> H, OA oder O-C<sub>m</sub>H<sub>2m+1-n</sub>X<sub>n</sub>,

15 R<sup>4</sup> -O-C<sub>m</sub>H<sub>2m+1-n</sub>X<sub>n</sub>,

X F oder Cl,

A Alkyl mit 1 – 6 C – Atomen,

m 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und

n 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 oder 13

20 bedeuten,

sowie deren Salze.

Thiadiazinone sind aus DE 37 19 031 A1 bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

25 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie eine Wirkung auf die Herzkräft (positiv inotrope Wirksamkeit); ferner wirken die Substanzen vasodilatierend und fördern daher die Durchblutung. Die vasodilatierende und die Herzwirkung kann z.B. an narkotisierten oder wachen Hunden, Katzen, Affen oder Minischweinen, die positiv inotrope Wirkung auch an isolierten Herzpräparationen (z.B. Vorhof, Papillar – 30 muskel oder perfundiertes Ganzherz) von Ratte, Meerschweinchen, Katze oder Hund ermittelt werden, z.B. nach Methoden, wie sie in Arzneimittelforschung, Band 31 (I) Nr. 1a (1981), Seiten 141 bis 170, oder von Schliep et al. im 9th International Congress of Pharmacol., London, Abstracts of papers 9P, beschrieben sind.

Weiter können die Verbindungen zur Behandlung von asthmatischen Erkrankungen eingesetzt werden.

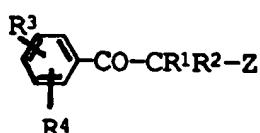
35 Die antiasthmatische Wirkung kann z.B. nach der Methode von T. Olsson, Acta Allergologica 26, 438 – 447 (1971), bestimmt werden.

Die Verbindungen wirken ferner cerebroprotektiv, können zur Behandlung von Gedächtnisstörungen eingesetzt werden und haben antidepressive sowie antiphlogistische Eigenschaften.

40 Die Verbindungen können daher als Arzneimittelwirkstoffe in der Human – und Veterinärmedizin verwendet werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II,

45



II

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die angegebenen Bedeutungen haben und

Z Br, Cl, I oder eine reaktionsfähig veresterte OH – Gruppe bedeutet, mit einer Verbindung der Formel III

55

H<sub>2</sub>N – NH – CS – OR<sup>5</sup> III

worin

R<sup>5</sup> A, Ammonium, Na oder K bedeutet und A die angegebene Bedeutung hat, umsetzt

- und/oder daß man gegebenenfalls eine Verbindung, die der Formel I entspricht, jedoch anstelle von R<sup>3</sup> und/oder R<sup>4</sup> eine oder zwei freie OH – Gruppen enthält, mit einer Verbindung der Formel R<sup>3</sup> – Z bzw. R<sup>4</sup> – Z, worin R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und Z die angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt und/oder eine Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umwandelt.

Vor – und nachstehend haben die Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, A, X und Z sowie die Parameter m und n die bei den Formeln I, II und III angegebenen Bedeutungen, wenn nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

In den Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt, hat vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 C – Atome und steht bevorzugt für Methyl, ferner bevorzugt für Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt für Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. – Butyl, tert. – Butyl, aber auch für n – Pentyl oder Isopentyl.

- Alkoxy ist vorzugsweise unverzweigt, hat vorzugsweise 1, 2 oder 3 C – Atome und steht bevorzugt für Methoxy, ferner bevorzugt für Ethoxy oder Propoxy, weiterhin z.B. für Isoproxy, Butoxy, Isobutoxy, sek. – Butoxy, tert. – Butoxy, Pentoxy oder Isopentoxy.

Die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> haben im einzelnen die folgenden bevorzugten Bedeutungen: R<sup>1</sup> H; R<sup>2</sup> Methyl oder Ethyl; R<sup>3</sup> Methoxy und R<sup>4</sup> Difluormethoxy. Falls die Reste R<sup>3</sup> und/oder R<sup>4</sup> von H verschieden sind, stehen sie vorzugsweise in 3 – oder 4 – Stellung des Phenylrings. Der Rest X ist vorzugsweise F.

- Die Parameter m und n sind bevorzugt 1, 2 oder 3, wobei n ferner noch vorzugsweise 4, 5, 6 oder 7 sein kann.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Id ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch in Ia R<sup>3</sup> in 4 – und R<sup>4</sup> in 3 – Stellung des Phenylrings steht,

- R<sup>1</sup> H,  
R<sup>2</sup> H oder Alkyl,  
30 R<sup>3</sup> OCHF<sub>2</sub> und  
R<sup>4</sup> OA bedeuten;

in Ib R<sup>3</sup> in 4 – und R<sup>4</sup> in 3 – Stellung des Phenylrings steht,

- R<sup>1</sup> H,  
R<sup>2</sup> Methyl oder Ethyl,  
35 R<sup>3</sup> OCHF<sub>2</sub> und  
R<sup>4</sup> OA bedeuten;

in Ic R<sup>3</sup> in 4 – und R<sup>4</sup> in 3 – Stellung des Phenylrings steht,

- R<sup>1</sup> H,  
R<sup>2</sup> Methyl oder Ethyl,  
40 R<sup>3</sup> OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5-n</sub>F<sub>n</sub>, wobei n = 1, 2, 3, 4 oder 5 ist und  
R<sup>4</sup> OA bedeuten;

in Id R<sup>3</sup> in 4 – und R<sup>4</sup> in 3 – Stellung des Phenylrings steht

- R<sup>1</sup> H,  
R<sup>2</sup> H, Methyl oder Ethyl,  
45 R<sup>3</sup> OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5-n</sub>F<sub>n</sub>, OC<sub>3</sub>H<sub>7-n</sub>F<sub>n</sub>, OC<sub>4</sub>H<sub>9-n</sub>F<sub>n</sub>, wobei n = 1, 2, 3, 4 oder 5, für OC<sub>3</sub>H<sub>7-n</sub>F<sub>n</sub> und OC<sub>4</sub>H<sub>9-n</sub>F<sub>n</sub> auch 6 oder 7 und für OC<sub>4</sub>H<sub>9-n</sub>F<sub>n</sub> ebenfalls 8 oder 9 ist und  
R<sup>4</sup> OMe oder OEt bedeuten.

Die Verbindungen der Formel I werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben – Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg – Thieme – Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

- In den Verbindungen der Formel II haben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die angegebenen Bedeutungen, während Z bevorzugt für Cl oder Br steht. Falls X eine reaktionsfähig veresterte OH – Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1 – 6 C – Atomen, z.B. Methansulfonyloxy oder Arylsulfonyloxy mit 6 – 10 C – Atomen, z.B. Benzol –, p – Toluol – oder 1 – oder 2 – Naphthalinsulfonyloxy.

In den Verbindungen der Formel III steht R<sup>5</sup> bevorzugt für Methyl oder Ethyl, aber auch für Na, K oder Ammonium.

Die Ausgangsstoffe können gewünschtenfalls auch *in situ* gebildet werden, derart, daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen, wobei man weitere Zwischenprodukte isolieren kann.

5 Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind teilweise bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Die Ketone der Formel II sind beispielsweise durch Friedel-Crafts-Synthese aus den entsprechenden Phenylderivaten mit Verbindungen der Formel  $Y - CO - CR^1R^2 - Z$ , wobei Y Cl oder Br bedeutet, zugänglich.

Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Ketone der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in 10 Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa +150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylole oder Mesitylen; halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol; Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol; Glykole und Glykolether wie Ethylenglykol, Diethylenglykol, 2-Methoxyethanol; Nitrile wie Acetonitril; Ether wie Tetrahydrofuran 15 oder Dioxan; Amide wie Dimethylformamid (DMF); Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid. Auch Gemische dieser Lösungsmittel sind geeignet.

Ebenso ist es möglich eine Verbindung, die der Formel I entspricht, jedoch anstelle von R<sup>3</sup> und/oder R<sup>4</sup> eine oder zwei freie OH-Gruppen enthält, mit einer Verbindung der Formel R<sup>3</sup>-Z bzw. R<sup>4</sup>-Z, worin R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> sowie Z die angegebenen Bedeutungen haben, umzusetzen. Die Veretherung der OH-Gruppen erfolgt 20 nach an sich bekannten Methoden, wie sie in Standardwerken der chemischen Literatur (z.B. in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart oder in Organic Reactions, John Wiley & Sons Inc., New York) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch gemacht werden.

25 Verbindungen der Formel I können eine oder mehrere Asymmetriezentren enthalten. In diesem Fall liegen sie gewöhnlich in racemischer Form vor. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in ihre optischen Antipoden getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optischaktiven Trennmittel Diastereomere gebildet.

30 Natürlich ist es auch möglich, optisch aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignet Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Mittel, insbesondere pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. 40 Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

45 Die Verbindungen der Formel I können bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere von Herzinsuffizienz, sowie bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers verwendet werden.

50 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten positiv inotrop wirksamen Substanzen wie Amrinon verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 100 mg, insbesondere zwischen 2 und 20 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise

- zwischen etwa 0,02 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und – weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.
- 5 Im Vergleich zu den bisher zur Therapie der Herzinsuffizienz verwendeten Digitalis – Glykosiden zeichnen sich die Verbindungen der Formel I durch verbesserte therapeutische Breite und periphere Entlastung aus.
- In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung":
- Man gibt, falls erforderlich, Wasser oder verdünnte Natronlauge hinzu, extrahiert mit einem organischen
- 10 Lösungsmittel wie Ethylacetat, Chloroform oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, dampft ein und reinigt durch Chromatographie und/oder Kristallisation.
- Vor – und nachstehend sind alle Temperaturen in Celsiusgraden angegeben.

### **Beispiel 1**

- 15 Eine Lösung von 7,0 g 1 – (3 – Methoxy – 4 – difluormethoxy – phenyl) – 2 – brombutan – 1 – on [erhältlich durch Veretherung von 1 – (4 – Hydroxy – 3 – methoxyphenyl) – butan – 1 – on mit Chlordifluormethan und nachfolgende Bromierung] in 50 ml Acetonitril wird mit 2,6 g Hydrazinthioameisensäuremethylester zwei Std. gekocht.
- 20 Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 5 – (3 – Methoxy – 4 – difluormethoxyphenyl) – 6 – ethyl – 3,6 – dihydro – 1,3,4 – thiadiazin – 2 – on, F. 97°.
- Analog erhält man durch Umsetzung von Hydrazinthioameisensäuremethylester mit
- 1 – (3 – Methoxy – 4 – trifluormethoxy – phenyl) – 2 – brombutan – 1 – on:
- 5 – (3 – Methoxy – 4 – trifluormethoxyphenyl) – 6 – ethyl – 3,6 – dihydro – 1,3,4 – thiadiazin – 2 – on;
- 25 1 – (3 – Methoxy – 4 – trifluormethoxy – phenyl) – 2 – brompropan – 1 – on:
- 5 – (3 – Methoxy – 4 – trifluormethoxyphenyl) – 6 – methyl – 3,6 – dihydro – 1,3,4 – thiadiazin – 2 – on;
- 1 – (3 – Methoxy – 4 – difluormethoxy – phenyl) – 2 – brompropan – 1 – on:
- 5 – (3 – Methoxy – 4 – difluormethoxyphenyl) – 6 – methyl – 3,6 – dihydro – 1,3,4 – thiadiazin – 2 – on;
- 1 – [3 – Methoxy – 4 – (1,1,2,2 – tetrafluorethoxy) – phenyl] – 2 – brombutan – 1 – on:
- 30 5 – [3 – Methoxy – 4 – (1,1,2,2 – tetrafluorethoxy) – phenyl] – 6 – ethyl – 3,6 – dihydro – 1,3,4 – thiadiazin – 2 – on; 1 – (3 – Methoxy – 4 – chlormethoxy – phenyl) – 2 – brombutan – 1 – on:
- 5 – (3 – Methoxy – 4 – chlormethoxy – phenyl) – 6 – ethyl – 3,6 – dihydro – 1,3,4 – thiadiazin – 2 – on;
- 1 – (3 – Methoxy – 4 – (chlormethoxy – phenyl) – 2 – brompropan – 1 – on:
- 5 – (3 – Methoxy – 4 – chlormethoxy – phenyl) – 6 – methyl – 3,6 – dihydro – 1,3,4 – thiadiazin – 2 – on;
- 35 1 – (3 – Methoxy – 4 – pentachlorethoxy – phenyl) – 2 – brombutan – 1 – on:
- 5 – (3 – Methoxy – 4 – pentachlorethoxy – phenyl) – 6 – ethyl – 3,6 – dihydro – 1,3,4 – thiadiazin – 2 – on;
- 1 – (3 – Methoxy – 4 – trifluormethoxy – phenyl) – 2 – brompentan – 1 – on:
- 5 – (3 – Methoxy – 4 – trifluormethoxy – phenyl) – 6 – propyl – 3,6 – dihydro – 1,3,4 – thiadiazin – 2 – on;
- 1 – (3 – Methoxy – 4 – difluormethoxy – phenyl) – 2 – brompentan – 1 – on:
- 40 5 – (3 – Methoxy – 4 – difluormethoxy – phenyl) – 6 – propyl – 3,6 – dihydro – 1,3,4 – thiadiazin – 2 – on;
- 1 – [3 – Methoxy – 4 – (1,1,2 – trifluorethoxy) – phenyl] – 2 – brombutan – 1 – on:
- 5 – [3 – Methoxy – 4 – (1,1,2 – trifluorethoxy) – phenyl] – 6 – ethyl – 3,6 – dihydro – 1,3,4 – thiadiazin – 2 – on;
- 1 – [3 – Methoxy – 4 – (1,1,2 – trifluorethoxy) – phenyl] – 2 – brompropan – 1 – on:
- 5 – [3 – Methoxy – 4 – (1,1,2 – trifluorethoxy) – phenyl] – 6 – methyl – 3,6 – dihydro – 1,3,4 – thiadiazin – 2 – on.

45 **Beispiel 2**

- Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von Hydrazinthioameisensäuremethylester mit 1 – (4 – Difluormethoxy – 3 – methoxyphenyl) – 2 – bromethan – 1 – on: 5 – (3 – Methoxy – 4 – difluormethoxyphenyl) – 3,6 – dihydro – 1,3,4 – thiadiazin – 2 – on, F. 120°.
- Analog erhält man durch Umsetzung von Hydrazinthioameisensäuremethylester mit
- 1 – (3 – Methoxy – 4 – trifluormethoxy – phenyl) – 2 – bromethan – 1 – on:
- 5 – (3 – Methoxy – 4 – trifluormethoxy – phenyl) – 3,6 – dihydro – 1,3,4 – thiadiazin – 2 – on;
- 1 – (4 – Trifluormethoxyphenyl) – 2 – bromethan – 1 – on:
- 55 5 – (4 – Trifluormethoxy – phenyl) – 3,6 – dihydro – 1,3,4 – thiadiazin – 2 – on; 1 – (3 – Methoxy – 4 – difluormethoxy – phenyl) – 2 – bromethan – 1 – on:
- 5 – (3 – Methoxy – 4 – difluormethoxy – phenyl) – 3,6 – dihydro – 1,3,4 – thiadiazin – 2 – on; 1 – [3 – Methoxy – 4 – (1,1,2,2 – tetrafluorethoxy) – phenyl] – 2 – bromethan – 1 – on:

- 5 - [3 - Methoxy - 4 - (1,1,2,2 - tetrafluorethoxy) - phenyl] - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on; 1 -  
 (3 - Methoxy - 4 - chlormethoxy - phenyl) - 2 - bromethan - 1 - on:  
 5 - (3 - Methoxy - 4 - chlormethoxy - phenyl) - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on; 1 - (3 -  
 Methoxy - 4 - trichlormethoxy - phenyl) - 2 - bromethan - 1 - on:  
 5 5 - (3 - Methoxy - 4 - trichlormethoxy - phenyl) - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on; 1 - (3 -  
 Methoxy - 4 - pentachlorethoxy - phenyl) - 2 - bromethan - 1 - on:  
 5 - (3 - Methoxy - 4 - pentachlorethoxy - phenyl) - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on; 1 - (4 - Di -  
 fluormethoxyphenyl) - 2 - bromethan - 1 - on:  
 5 - (4 - Difluormethoxyphenyl) - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on.

10

**Beispiel 3**

- Eine Lösung von 5,4 g 5 - (3 - Methoxy - 4 - hydroxy - phenyl) - 6 - ethyl - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on [erhältlich durch Umsetzung von 1 - (4 - Hydroxy - 3 - methoxyphenyl) - 2 - brombutan - 1 - on mit Hydrazinthioameisensäuremethylester] in THF wird nach Zugabe von einem Äquivalent 3 - Iod - 1,1,2,2,3 - pentafluorpropan zwei Std. gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 5 - [3 - Methoxy - 4 - (1,1,2,2,3 - pentafluorpropoxy - phenyl)] - 6 - ethyl - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on.

- Analog erhält man durch Veretherung der entsprechenden Mono - oder Dihydroxy - phenyl - 1,3,4 - thiadiazinonderivate mit Polyfluoralkylhalogeniden:
- 5 - (3 - Methoxy - 4 - trifluormethoxy - phenyl) - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on;  
 5 - (4 - Trifluormethoxy - phenyl) - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on;  
 5 - [Bis - 3,4 - (difluormethoxy) - phenyl] - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on;  
 5 - [3 - Methoxy - 4 - (1,1,2 - trifluorethoxy) - phenyl] - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on;  
 25 5 - [Bis - 3,4 - (dichlormethoxy) - phenyl] - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on.

**Beispiel 4**

- Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von Hydrazinthioameisensäuremethylester mit 1 - [Bis - 3,4 - (difluormethoxy) - phenyl] - 2 - bromethan - 1 - on 5 - [Bis - 3,4 - (difluormethoxy) - phenyl] - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on.

- Analog erhält man durch Umsetzung von Hydrazinthioameisensäuremethylester mit  
 1 - [Bis - 3,4 - (trifluormethoxy) - phenyl] - 2 - bromethan - 1 - on:  
 5 - [Di - (3,4 - trifluormethoxy) - phenyl] - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on;  
 35 1 - [Bis - 3,4 - (1,2 - difluorethoxy) - phenyl] - 2 - bromethan - 1 - on:  
 5 - [Bis - 3,4 - (1,2 - difluorethoxy) - phenyl] - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on;  
 1 - [3 - Ethoxy - 4 - (1,1,2,2 - tetrafluorethoxy) - phenyl] - 2 - bromethan - 1 - on:  
 5 - [3 - Ethoxy - 4 - (1,1,2,2 - tetrafluorethoxy) - phenyl] - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on;  
 1 - [3 - Methoxy - 4 - (1,2,2 - Trichlorethoxy) - phenyl] - 2 - bromethan - 1 - on:  
 40 5 - [3 - Methoxy - 4 - (1,2,2 - trichlorethoxy) - phenyl] - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on.

**Beispiel 5**

- Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von Hydrazinthioameisensäuremethylester mit:
- 45 1 - (2 - Methoxy - 3 - difluormethoxy - phenyl) - 2 - bromethan - 1 - on:  
 5 - (2 - Methoxy - 3 - difluormethoxy - phenyl) - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on;  
 1 - (2 - Ethoxy - 4 - trifluormethoxy - phenyl) - 2 - bromethan - 1 - on:  
 5 - (2 - Ethoxy - 4 - trifluormethoxy - phenyl) - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on;  
 1 - (2 - Trifluormethoxy - phenyl) - 2 - bromethan - 1 - on:  
 50 5 - (2 - Trifluormethoxy - phenyl) - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on;  
 1 - (2 - Ethoxy - 3 - difluormethoxy - phenyl) - 2 - bromethan - 1 - on:  
 5 - (2 - Ethoxy - 3 - difluormethoxy - phenyl) - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on;  
 1 - [2 - (1,1,2,2 - Tetrafluorethoxy) - phenyl] - 2 - bromethan - 1 - on:  
 5 - [2 - (1,1,2,2 - Tetrafluorethoxy) - phenyl] - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on;  
 55 1 - (3 - Methoxy - 5 - chlormethoxy - phenyl) - 2 - bromethan - 1 - on:  
 5 - (3 - Methoxy - 5 - chlormethoxy - phenyl) - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on;  
 1 - (3 - Methoxy - 5 - trichlormethoxy - phenyl) - 2 - bromethan - 1 - on:  
 5 - (3 - Methoxy - 5 - trichlormethoxy - phenyl) - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on;

- 1 - (2 - Methoxy - 4 - pentachlorethoxy - phenyl) - 2 - bromethan - 1 - on:  
 5 - (2 - Methoxy - 4 - pentachlorethoxy - phenyl) - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on;  
 1 - (2 - Difluormethoxy - phenyl) - 2 - bromethan - 1 - on:  
 5 - (2 - Difluormethoxy - phenyl) - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on.

5

**Beispiel 6**

- Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von Hydrazinthioameisensäuremethylester mit 1 - [4 - (2,2,2 - Trifluorethoxy) - phenyl] - 2 - brombutan - 1 - on das 5 - [4 - (2,2,2 - Trifluorethoxy) - phenyl] - 6 - ethyl - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on, F. 102°.

10 Analog erhält man

- mit 1 - [3 - Methoxy - 4 - (2,2,2 - trifluorethoxy) - phenyl] - 2 - brombutan - 1 - on:  
 5 - [3 - Methoxy - 4 - (2,2,2 - trifluorethoxy) - phenyl] - 6 - ethyl - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on, F. 123 - 125°;  
 15 mit 1 - [3 - Methoxy - 4 - (2,2,2 - trifluorethoxy) - phenyl] - 2 - bromethan - 1 - on:  
 5 - [3 - Methoxy - 4 - (2,2,2 - trifluorethoxy) - phenyl] - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on, F. 120°;  
 mit 1 - [3 - (2,2,2 - Trifluorethoxy) - 4 - methoxy - phenyl] - 2 - brombutan - 1 - on:  
 5 - [3 - (2,2,2 - Trifluorethoxy) - 4 - methoxy - phenyl] - 6 - ethyl - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on, F. 120 - 121°;  
 20 mit 1 - [3 - Difluormethoxy - 4 - methoxy - phenyl] - 2 - brombutan - 1 - on:  
 5 - (3 - Difluormethoxy - 4 - methoxy - phenyl) - 6 - ethyl - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on, F. 105°.

**Beispiel 7**

- 25 Durch chromatographische Enantiomerentrennung unter Verwendung einer chiralen stationären Phase (ChiraSpher®) erhält man ausgehend von racemischem 5 - (3 - Methoxy - 4 - difluormethoxyphenyl) - 6 - ethyl - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on [F. 97°; erhältlich nach Bsp. 1]:  
 (+) - 5 - (3 - Methoxy - 4 - difluormethoxy - phenyl) - 6 - ethyl - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on und  
 30 (-) - 5 - (3 - Methoxy - 4 - difluormethoxy - phenyl) - 6 - ethyl - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on.  
 Analog erhält man ausgehend von racemischem 5 - [3 - (2,2,2 - Trifluorethoxy) - 4 - methoxy - phenyl] - 6 - ethyl - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on [F. 120 - 121°; erhältlich nach Bsp. 6]:  
 (+) - 5 - [3 - (2,2,2 - Trifluorethoxy) - 4 - methoxy - phenyl] - 6 - ethyl - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on  
 35 und  
 (-) - 5 - [3 - (2,2,2 - Trifluorethoxy) - 4 - methoxy - phenyl] - 6 - ethyl - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on.

Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen, die Verbindungen der Formel I oder ihre Säureadditionssalze enthalten:

40

**Beispiel A: Tabletten**

- Ein Gemisch von 1 kg 5 - (3 - Methoxy - 4 - difluormethoxy - phenyl) - 6 - ethyl - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on, 10 kg Lactose, 6 kg mikrokristalline Cellulose, 6 kg Kartoffelstärke, 1 kg Polyvinylpyrrolidone, 0,8 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten geprägt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

**Beispiel B: Dragees**

- 50 Analog Beispiel A werden Tabletten geprägt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

**Beispiel C: Kapseln**

- 55 1 kg 5 - (3 - Methoxy - 4 - difluormethoxy - phenyl) - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on wird in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 5 mg Wirkstoff enthält.

**Beispiel D: Ampullen**

Eine Lösung von 1 kg 5 - (3 - Methoxy - 4 - difluormethoxy - phenyl) - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on in 30 l 1,2 - Propandiol wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen 5 lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 2 mg Wirkstoff.

Analog sind Tabletten, Dragees, Kapseln und Ampullen erhältlich, die einen oder mehrere der übrigen Wirkstoffe der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze enthalten.

**Patentansprüche**

10

## 1. Thiadiazinonderivate der Formel I

15



20

worin

- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder A,
- R<sup>3</sup> H, OA oder O - C<sub>m</sub>H<sub>2m+1-n</sub>X<sub>n</sub>,
- R<sup>4</sup> - O - C<sub>m</sub>H<sub>2m+1-n</sub>X<sub>n</sub>,
- X F oder Cl,
- A Alkyl mit 1 - 6 C - Atomen,
- m 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und
- n 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 oder 13

30

bedeuten,

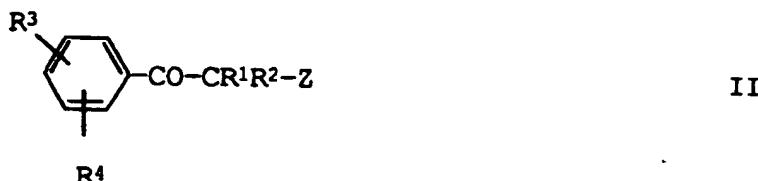
sowie deren Salze.

35 2.

- a) 5 - (3 - Methoxy - 4 - difluormethoxy - phenyl) - 6 - ethyl - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on;
- b) 5 - (3 - Methoxy - 4 - difluormethoxy - phenyl) - 3,6 - dihydro - 1,3,4 - thiadiazin - 2 - on.

40 3. Verfahren zur Herstellung von Thiadiazinonen der Formel I nach Anspruch 1 sowie von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II

45



50

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die angegebenen Bedeutungen haben und

Z Br, Cl, I oder eine reaktionsfähig veresterte OH - Gruppe bedeutet,  
mit einer Verbindung der Formel III

55



worin

- R<sup>5</sup> A, Ammonium, Na oder K bedeutet

und A die angegebene Bedeutung hat,  
umsetzt,

und/oder daß man gegebenenfalls eine Verbindung, die der Formel I entspricht, jedoch anstelle von R<sup>3</sup> und/oder R<sup>4</sup> eine oder zwei freie OH – Gruppen enthält, mit einer Verbindung der Formel R<sup>3</sup> – Z bzw. R<sup>4</sup> – Z, worin R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und Z die angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt und/oder eine Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umwandelt.

5           **4.** Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine  
10          Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger – oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

15          **5.** Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

16          **6.** Verwendung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Krankheiten.

20          **7.** Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Krankheiten.

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-  
übereinkommens für das weitere Verfahren als  
europäischer Recherchenbericht gilt

EP 92 11 7675

### EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kenzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 5)
X	EP-A-0 080 296 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC) * das ganze Dokument, insbesondere Seite 11 und Seite 12, 17. und 18. Verbindung *	1-6	C07D285/16 A61K31/54

RECHERCHIERTE  
SACHGERIETE (Int. Cl. 5)

C07D

### UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.

Vollständig recherchierte Patentansprüche:

Unvollständig recherchierte Patentansprüche:

Nicht recherchierte Patentansprüche:

Grund für die Beschränkung der Recherche:

Siehe Ergänzungsblatt C

Recherchierort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
DEN HAAG	14 JANUAR 1993	ALLARD M.S.
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</b>		
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze	
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	
A : technologischer Hintergrund	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument	
O : nichtschriftliche Offenbarung	L : aus andern Gründen angeführtes Dokument	
P : Zwischenliteratur	A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	



EP 92 11 7675 -C-

**UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE**

**Vollständig recherchierte Patentansprüche : 1-6**  
**Nicht recherchierte Patentansprüche : 7**

**Grund : Art. 52(4) EPC**